

| | |
|---------|--|
| 氏 名 | 丁 田 泰 宏 |
| 授与した学位 | 博 士 |
| 専攻分野の名称 | 医 学 |
| 学位授与番号 | 博甲第 3066 号 |
| 学位授与の日付 | 平成18年3月24日 |
| 学位授与の要件 | 医歯学総合研究科病態制御科学 (学位規則第4条第1項該当) |
| 学位論文題目 | Failure of the gut barrier system enhances liver injury in rats: protection of hepatocytes by gut-derived hepatocyte growth factor (ラットにおける腸管防御機構破綻による肝障害：腸管産生 HGFによる肝細胞防御) |
| 論文審査委員 | 教授 岩月 啓氏 教授 保田 立二 助教授 宮崎 正博 |

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

腸管粘膜防御機構の破綻による肝機能障害を Toll-like receptor (TLR) 発現とサイトカイン応答の面から解析した。Wistar ラットを開腹し、経門脈的 LPS 投与による腸管粘膜防御機構破綻群 (Failure 群 : F 群) と、経十二指腸的 LPS 投与群 (Control 群 : C 群) の二群を作成した。LPS 投与後経時的に採血し、肝機能とサイトカインの測定を施行した。C 群では肝機能障害は認めなかったが、F 群では LPS 投与 6 時間後に AST/ALT の有意の上昇を認めた。F 群においては LPS 投与後 TNF- α /IL-1 β /IFN- γ /IL-6 値の有意の上昇を認めたが、C 群においては認めなかった。一方、HGF は C 群で有意の上昇を認めたが、F 群では認めなかった。免疫組織学的解析では、F 群において CD14/TLR4/FsaL 蛋白の発現増強を認め、また、F 群において TLR-4 mRNA 発現増強を RTPCR 法で確認した。以上のことから、粘膜防御機構破綻による肝障害には、TLR-4 を介した肝 Kupffer cell の活性化による炎症性サイトカイン産生と FasL 発現の増強が関与することが示唆された。また、C 群における HGF 産生の増加は、腸管から肝庇護的に HGF が産生され、肝細胞障害の防御として機能している可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、細菌性 LPS が腸管を経由しないで直接、門脈に流入した場合に、Kupffer 細胞の TLR を介する自然免疫の発働や炎症性サイトカインによって、肝細胞障害を生じることを論じている。さらに、経腸管的に LPS が投与された場合に、肝障害が認められないのは、腸管で産生される HGF が肝細胞に庇護的に働いていることを述べている。予備審査会において、HGF 産生細胞の起源や、HGF の肝庇護作用機序や、細胞株の LPS 受容体や、肝細胞障害の直接的証明、本研究の臨床的意義などについて質問があり、それに対する本研究者の回答は適切であった。本研究は、細菌性 LPS による肝障害に対する腸管のバリア機能について重要な知見を得た価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。